

AW

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/039539 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/4035**,  
31/415, 31/433, 31/443, 31/4436, 31/4709, 31/4725,  
31/501, 31/505, A61P 35/00, 35/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11350

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Oktober 2002 (10.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 55 076.6 9. November 2001 (09.11.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **OSSWALD, Mathias**  
[DE/DE]; Im Strenger 7A, 64665 Alsbach-Hähnlein  
(DE). **DORSCH, Dieter** [DE/DE]; Königsberger Strasse  
17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). **MEDERSKI, Werner**  
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg  
(DE). **AMENDT, Christiane** [DE/DE]; Kurt-Schu-  
macher-Strasse 28, 55124 Mainz (DE). **GRELL, Matthias**  
[DE/DE]; Lindenweg 44, 64291 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/039539 A2

(54) Title: USE OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF TUMOUR DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON TUMO-  
RERKRANKUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of endothelin receptor antagonists in the production of a medicament for treating  
tumour diseases.

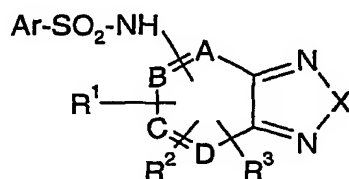
(57) Zusammenfassung: Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
von Tumorerkrankungen.

# Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Tumorerkrankungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

a) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



I

15

worin

20

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, worin 1 oder 2 CH durch N ersetzt ist (sind),

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch H, Hal, A, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Ph, OPh, NO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NHCOR<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N=C=O oder NHCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> substituiertes Ph oder Naphthyl,

25

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander fehlen, H, Hal, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CN, COOR<sup>4</sup>, NHCOR<sup>4</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A, zusammen auch -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ph Phenyl,

X O oder S,

Hal F, Cl, Br oder I,

35

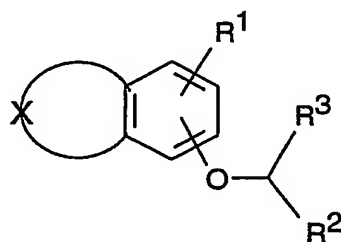
n 1, 2 oder 3 bedeuten,

sowie ihre Salze;

b) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

X

eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1-2 O- und/oder 1-2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache

20

Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A, R<sup>8</sup> und/oder NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup> auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,

25

A

Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4'</sup>-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

30

R<sup>1</sup>

H oder A,

R<sup>2</sup>

COOR<sup>4</sup>, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,

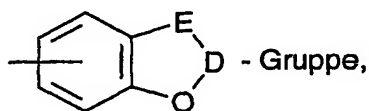
35

R<sup>3</sup>

Ar,

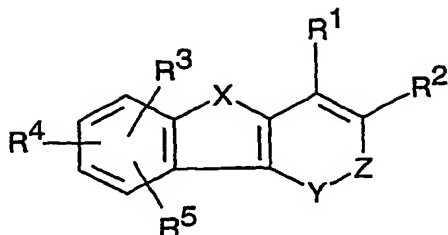
- 3 -

$R^4, R^{4'}$  jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,  
 $Ar$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^5$ ,  $R^6$  oder  $R^7$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder  
 5 eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch  $R^5$  oder  $R^6$  substituierte



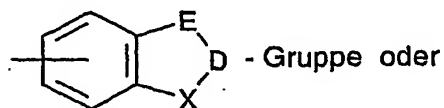
$R^5, R^6, R^7$  jeweils unabhängig voneinander  $R^4$ ,  $OR^4$ , Hal,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $NR^4R^{4'}$ ,  $NHCOR^4$ ,  $CN$ ,  
 15  $NHSO_2R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $COR^4$ ,  $CONHSO_2R^8$ ,  $O(CH_2)_nR^2$ ,  $OPh$ ,  $O(CH_2)_nOR^4$  oder  $S(O)_mR^4$ ,  
 $R^8$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,  $OR^1$ ,  $NR^4R^{4'}$  oder Hal substituiertes Phenyl oder  
 20 Naphthyl,  
 $E$   $CH_2$  oder O,  
 $D$  Carbonyl oder  $[C(R^4R^{4'})]_n$ ,  
 $Hal$  F, Cl, Br oder I,  
 25  $m$  0, 1 oder 2,  
 $n$  1 oder 2 bedeuten,  
 sowie ihre Salze;

30 c) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen der Formel I

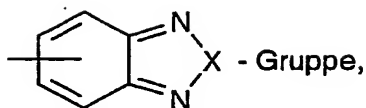


I

worin

-Y-Z- -NR<sup>7</sup>-CO-, -N=C(OR<sup>7</sup>)- oder -N=CR<sup>8</sup>-,R<sup>1</sup> Ar,R<sup>2</sup> COOR<sup>6</sup>, CN, 1H-tetrazol-5-yl oder CONHSO<sub>2</sub>Ar,R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, OCOR<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> oder CN,R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,R<sup>7</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,R<sup>8</sup> Ar oder OAr,Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> oder R<sup>11</sup> substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch R<sup>9</sup> oder R<sup>10</sup> substituierteeine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R<sup>9</sup> oder R<sup>10</sup> substituierte

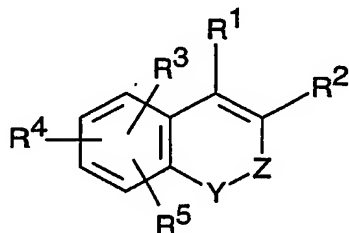
- 5 -



- 5  $R^9, R^{10}, R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander  $R^6$ ,  $OR^6$ , Hal,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $NR^6R^{6'}$ ,  $NHCO R^6$ ,  $CN$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $COOR^6$ ,  $COR^6$ ,  $CONHSO_2Ar$ ,  $O(CH_2)_nR^2$ ,  $O(CH_2)_nOR^6$  oder  $S(O)_mR^6$ ,
- E  $CH_2$ , S oder O,
- 10 D Carbonyl oder  $[C(R^6R^{6'})]_n$ ,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- X O oder S,
- m 0, 1 oder 2,
- 15 n 1 oder 2 bedeuten,
- sowie ihre Salze;

d) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen der Formel I

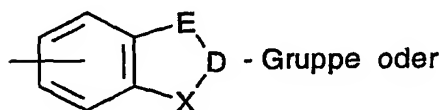
20



25

- worin
- Y-Z-  $-NR^7-CO-$ ,  $-N=C(OR^7)-$  oder  $-N=CR^8-$ ,
- 30  $R^1$  Ar,
- $R^2$   $COOR^6$ ,  $(CH_2)_nCOOR^6$ ,  $CN$ , 1H-Tetrazol-5-yl oder  $CONHSO_2Ar$ ,
- $R^3, R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander  $R^6$ ,  $OR^6$ ,  $S(O)_mR^6$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NR^6R^{6'}$ ,  $NHCO R^6$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $OCOR^6$ ,  $COR^6$ ,  $COOR^6$  oder  $CN$ , wobei  $R^3$  und  $R^4$  zusammen auch eine  $O(CH_2)_nO$ -Gruppe darstellen können,
- 35

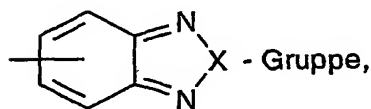
	$R^6, R^{6'}$	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,
	$R^7$	$(CH_2)_n Ar$ ,
	$R^8$	Ar oder OAr,
5	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch $R^9$ , $R^{10}$ oder $R^{11}$ substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl oder
10		eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch $R^9$ oder $R^{10}$ substituierte



15

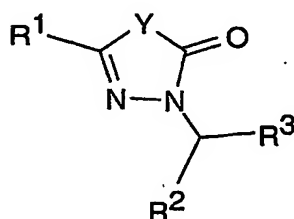
eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch  $R^9$  oder  $R^{10}$  substituierte

20



25	$R^9, R^{10}, R^{11}$	jeweils unabhängig voneinander $R^6$ , $OR^6$ , Hal, $CF_3$ , $OCF_3$ , $OCHF_2$ , $OCH_2F$ , $NO_2$ , $NR^6R^{6'}$ , $NHCO R^6$ , $CN$ , $NHSO_2R^6$ , $COOR^6$ , $COR^6$ , $CONHSO_2Ar$ , $O(CH_2)_nR^2$ , $O(CH_2)_nOR^6$ oder $S(O)_mR^6$ ,
	E	$CH_2$ , S oder O,
30	D	Carbonyl oder $[C(R^6R^{6'})]_n$ ,
	X	O oder S,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1, 2 oder 3 bedeuten,
35		sowie ihre Salze;

e) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin

10

Y

$-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-$ ,  $-\text{CR}^4=\text{CR}^{4'}-$  oder  $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^{4'})-\text{S}-$ ,

R<sup>1</sup>

Het, Ar, R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup>,

R<sup>2</sup>

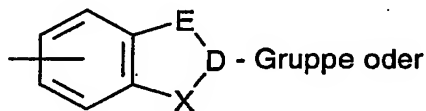
Ar oder

eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder

15

zweifach durch A, R<sup>3</sup>, OR<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, OPh, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup> substituierte

20

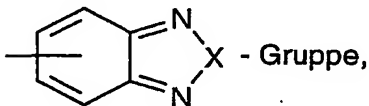


D - Gruppe oder

25

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch A, R<sup>3</sup>, OR<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, NHCOR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, OPh, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup> substituierte

30



X - Gruppe,

35

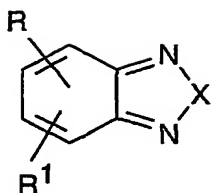
R<sup>3</sup>

CN, COOH, COOA, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder 1H-Tetrazol-5-yl,



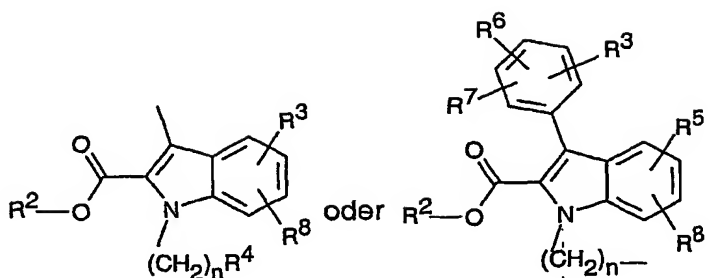
	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H, A oder unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl
5	$R^5$ $R^6$	A oder Ar, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, $OR^5$ , $NH_2$ , NHA, $NA_2$ , $NO_2$ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^4=CR^{4'}$ -Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, $OR^4$ , $NH_2$ , NHA, $NA_2$ , $NO_2$ , CN, Hal, $NHCOR^4$ , $NHSO_2R^4$ , $COOR^4$ , $COR^4$ , $CONHSO_2R^6$ , $O(CH_2)_nR^3$ , $OPh$ , $O(CH_2)_nOR^4$ oder $S(O)_mR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $R^3$ , $NH_2$ , NHA, $NA_2$ , CN, $NO_2$ und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
25	D	Carbonyl oder $[C(R^4R^{4'})]_n$ ,
	E	$CH_2$ , S oder O,
30	Hal	F, Cl, Br oder I,
	X	O oder S,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1 oder 2 bedeuten,
35		sowie ihre Salze;

f) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen der Formel I



I

worin



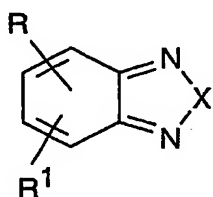
- X O oder S,
- R<sup>1</sup> H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAcyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>-A, SO<sub>2</sub>NHA, CN oder Formyl,
- R<sup>2</sup> H oder A,
- R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA,
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> O-Alkylen-R<sup>4</sup>, A, S-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHAcyl, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NASO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>, NH(CO)NH<sub>2</sub>, NH(CO)NHA, Formyl, NH(CO)NHPhenyl, NHCOOA, NAAcyl, NHR<sup>4</sup>, NHCOOR<sup>4</sup>, NHCOOBenzyl, NHSO<sub>2</sub>Benzyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA<sub>2</sub>, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>2</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub>OH oder CH<sub>2</sub>OA,
- R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CF<sub>2</sub>-O- oder -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-O-,
- R<sup>4</sup> unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R<sup>3</sup> und/oder R<sup>6</sup> substituiertes Phenyl,
- A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 n 1 oder 2  
 bedeuten,  
 sowie ihre Salze;

5

g) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10

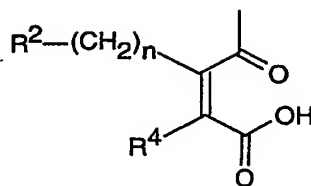
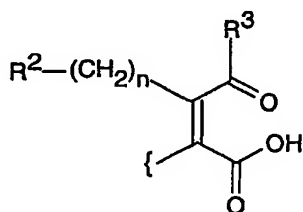


I

15 worin

15

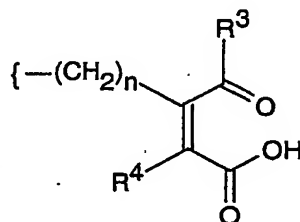
R



20

25

oder



30

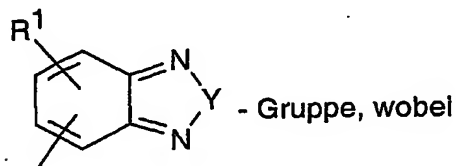
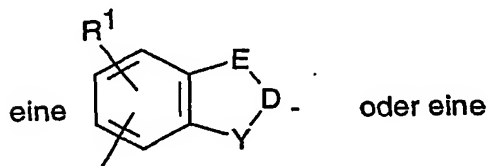
X O oder S,

R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl,  
 SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

R², R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte  
 oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,  
 O-Alkylen-R⁵, A, S-A, SOA, SO₂A, SOR⁵, SO₂R⁵, NO₂,  
 NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁵, NASO₂A,

35

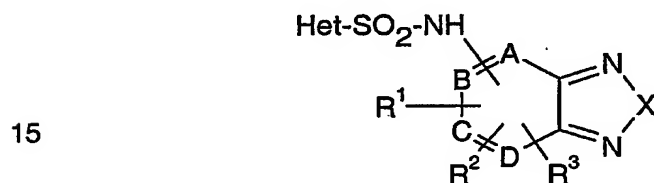
NASO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, NH(CO)NH<sub>2</sub>, NH(CO)NHA, Formyl,  
 NH(CO)NHR<sup>5</sup>, NHCOOA, NAAcyl, NHCOOCH<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
 NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA<sub>2</sub>, 1-  
 Piperidiny-CO-NH, 1-Pyrrolidiny-CO-NH,  
 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,  
 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, COOH, COOA,  
 CH<sub>2</sub>COOH oder CH<sub>2</sub>COOA substituierte Phenylgruppe,



R<sup>2</sup> noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,  
 eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,  
 OH, OA, A, S-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHAcyl,  
 NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, NH(CO)NH<sub>2</sub>, NH(CO)NHA, Formyl,  
 NHCOOA, NAAcyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA<sub>2</sub>,  
 N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CO-NH,  
 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,  
 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, COOH, COOA,  
 CH<sub>2</sub>COOH oder CH<sub>2</sub>COOA substituierte Phenylgruppe,  
 Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-  
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6</sup>-  
 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
 können,  
 Carbonyl oder [C(R<sup>6</sup>R<sup>6</sup>)]<sub>m</sub>,  
 CH<sub>2</sub>, S oder O,

- Y O oder S,  
 $R^6$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,  
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 n 1 oder 2 und  
 m 1 oder 2 bedeutet,  
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren  
 und die Salze aller Isomeren;

- h) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen der Formel I



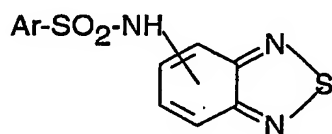
- worin  
 -A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, in der auch 1 oder 2 CH  
 durch N ersetzt sein können,  
 Het einen unsubstituierten oder durch -Z- $R^6$  substituierten  
 ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder  
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder  
 S-Atomen,  
 $R^1, R^2, R^3$  jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A,  $CF_3$ ,  
 $NO_2$ ,  $NR^4R^5$ , CN,  $COOR^4$  oder  $NHCOR^4$ ,  
 $R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder  
 zusammen auch  $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ ,  
 $R^6$  einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach  
 durch  $R^7, R^8$  und/oder  $R^9$  substituierten Phenylrest,  
 Benzothiadiazol-5-yl- oder Benzoxadiazol-5-yl-Rest,  
 $R^7, R^8, R^9$  jeweils unabhängig voneinander A, O-A, CN, COOH,  
 COOA, Hal, Formyl, -CO-A,  $R^7$  und  $R^8$  zusammen auch  
 $-O-(CH_2)_m-O-$ ,

- 13 -

- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 X O oder S,  
 Z -CO-, -CONH-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 5 -CONHCO-, -NHCONH-, -NHCOO-, -O-CONH-,  
 -CO-O- oder -O-CO-,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 1 oder 2 und  
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,  
 10 sowie ihre Salze;

i) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen der Formel I

15



20 worin

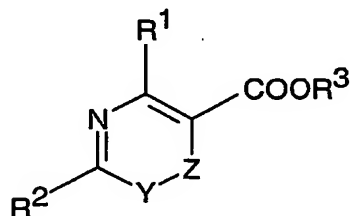
Ar einfach durch NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiertes  
Naphthyl und

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
bedeuten,

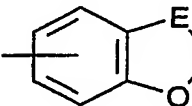
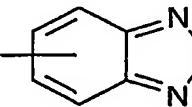
25 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze;

j) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30

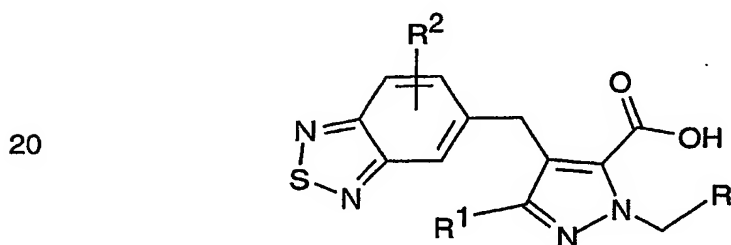


35

	worin	
	-Y-Z-	-NR <sup>4</sup> -CO oder -N=CR <sup>5</sup> -,
	R <sup>1</sup>	Ar,
5	R <sup>2</sup>	H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR <sup>3</sup> oder Hal substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>3</sup> , OR <sup>3</sup> oder Hal substituiertes (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> Ph oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -cycloalkyl,
10	R <sup>3</sup> , R <sup>3'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl,
	R <sup>4</sup>	CH <sub>2</sub> Ar,
	R <sup>5</sup>	OCH <sub>2</sub> Ar,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> oder R <sup>8</sup> substituiertes Phenyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R <sup>6</sup> substituierte
20		 D - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R <sup>6</sup> substituierte
30		 S - Gruppe,
	E	CH <sub>2</sub> oder O,
	D	Carbonyl oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ,
35	E und D	zusammen auch CH=CR <sup>9</sup> ,
	R <sup>6</sup> , R <sup>6'</sup>	jeweils unabhängig voneinander R <sup>3</sup> , OR <sup>3</sup> oder Hal,

- $R^7$   $R^3$ ,  $OR^3$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^3$ ,  $NHCOR^3$ ,  
 $COOR^3$ ,  $O(CH_2)_nR^3$  oder  $O(CH_2)_nOR^3$ ,  
 $R^8$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^3$ ,  
 $OR^3$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^6$ ,  $NHCOR^3$  oder  
 $COOR^3$  substituiertes Ph,  
 $R^9$  H, OH,  $CH_2OH$  oder  $COOR^3$ ,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
Ph Phenyl,  
m 0 oder 1,  
n 1 oder 2 bedeuten,  
sowie ihre Salze;

- k) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen der Formel I



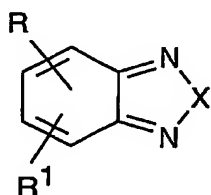
worin

- $R$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^3$ ,  
 $R^4$  oder  $R^5$  substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes  
oder einfach durch  $R^2$  substituiertes 2,1,3-Benzothia-  
diazolyl,  
 $R^1$  A, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
-S-A, -O-A, unsubstituiertes oder einfach durch  $R^3$   
substituiertes Phenyl, -Alkylen-phenyl oder unsub-  
stituiertes oder einfach durch  $R^3$  substituiertes Thienyl,  
 $R^2$  A, F, Cl, Br oder -O-A,  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander A, -O-A, -S-A,  
-O-alkylen-COOH, -alkylen-COOH oder COOH,



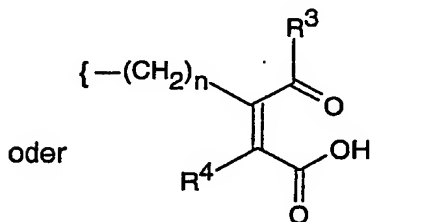
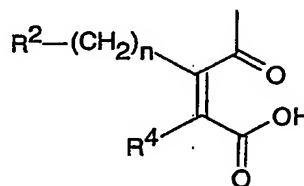
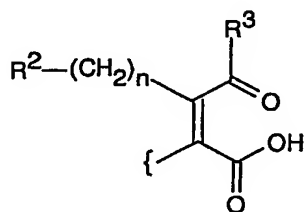
$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O- und  
 A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,  
 bedeutet,  
 sowie ihre Salze;

l) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

R

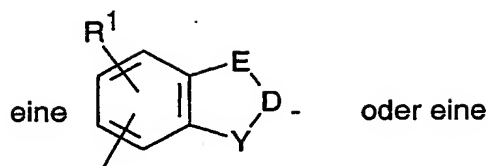


X O oder S,

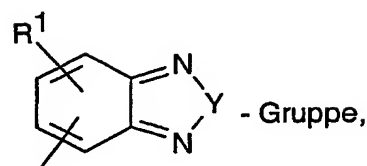
$R^1$  H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAcyl,  
 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>-A, SO<sub>2</sub>NHA, CN oder Formyl,

$R^2, R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte  
 oder ein- oder mehrfach durch  $R^7$  substituierte Phenyl-  
 gruppe, wobei  $R^2$  noch zusätzlich A oder Cycloalkyl  
 bedeutet,

5



10



15

R<sup>5</sup>

20

25

A

30

D

E

Y

R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup>R<sup>7</sup>

35

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup> einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch R<sup>7</sup> substituierten Rest R<sup>8</sup> bedeutet, eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHAcyl, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, NH(CO)NH<sub>2</sub>, NH(CO)NHA, Formyl, NHCOOA, NAAcyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA<sub>2</sub>, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOA, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OA, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OA, COOH, COOA, CH<sub>2</sub>COOH oder CH<sub>2</sub>COOA substituierte Phenylgruppe, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR<sup>6</sup>=CR<sup>6'</sup>-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Carbonyl oder [C(R<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>)]<sub>m</sub>,

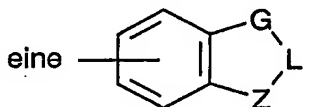
CH<sub>2</sub>, S oder O,

O oder S,

jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

Hal, OH, OA, O-Alkylen-R<sup>5</sup>, A, S-A, S-OA, SO<sub>2</sub>A, S-OR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHAcyl, NHSO<sub>2</sub>A,

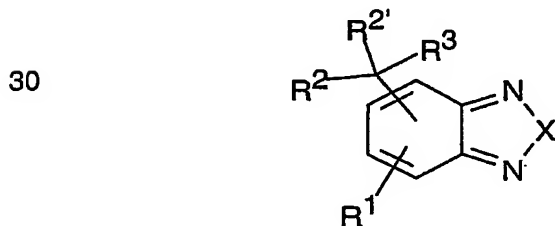
5  
 10  
 $\text{NHSO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NASO}_2\text{A}$ ,  $\text{NASO}_2\text{-R}^5$ ,  $\text{NH(CO)NH}_2$ ,  
 $\text{NH(CO)NHA}$ , Formyl,  $\text{NH(CO)NHR}^5$ ,  $\text{NHCOOA}$ ,  
 $\text{NAAcyl}$ ,  $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NHCOO-}$   
 Alkylen-OA,  $\text{NH(CO)NA}_2$ , 1-Piperidiny-CO-NH, 1-  
 Pyrrolidiny-CO-NH,  $\text{O(CH}_2)_n\text{COOA}$ ,  $\text{O(CH}_2)_n\text{COOH}$ ,  
 $\text{O(CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O(CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$ ,  
 $\text{COOA}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $\text{CH}_2\text{COOA}$ ,  
 $\text{R}^8$  5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-  
 Atomen oder

15  
 eine  - Gruppe,

20  
 $\text{G, Z}$  jeweils unabhängig voneinander  $-\text{CH=}$ , N, O oder S,  
 $\text{L}$   $-\text{CH=}$ ,  $-\text{CH=CH-}$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  
 $\text{Hal}$  Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 $n$  0, 1 oder 2 und  
 $m$  1 oder 2 bedeutet,  
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren  
 und die Salze aller Isomeren;

25

m) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen der Formel I



35

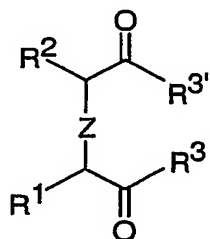
worin

	X	O oder S,
	R <sup>1</sup>	H, Hal, OH, OA, A, NO <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NHCOR <sup>4</sup> , NHCOR <sup>6</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , S(O) <sub>m</sub> R <sup>6</sup> , SO <sub>3</sub> H, SO <sub>2</sub> NR <sup>4</sup> R <sup>4'</sup> oder Formyl,
5	R <sup>2</sup> , R <sup>2'</sup>	jeweils unabhängig voneinander A, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ar, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Het, CH <sub>2</sub> COAr, CH <sub>2</sub> COHet oder OAr,
	R <sup>2'</sup>	zusätzlich auch H,
	R <sup>3</sup>	COOR <sup>4</sup> , CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO <sub>2</sub> R <sup>5</sup> ,
10	R <sup>4</sup> , R <sup>4'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R <sup>5</sup>	A oder Ar,
	R <sup>6</sup>	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NO <sub>2</sub> , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	R <sup>7</sup> , R <sup>7'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C- Atomen,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR <sup>7</sup> =CR <sup>7'</sup> -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
20		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR <sup>4</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOR <sup>4</sup> , NHCOR <sup>6</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , COOR <sup>4</sup> , OPh, CONH <sub>2</sub> , CONHA, CONAA', COR <sup>4</sup> , CONHSO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , CONHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>4</sup> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>4</sup> , SO <sub>3</sub> H, SO <sub>2</sub> NR <sup>4</sup> R <sup>4'</sup> , S(O) <sub>m</sub> R <sup>6</sup> oder S(O) <sub>m</sub> R <sup>4</sup> substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25		
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R <sup>3</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NO <sub>2</sub> und/oder =O substituiert sein kann,
30		
35		

- 20 -

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 m 0, 1 oder 2 und  
 n 1 oder 2 bedeuten,  
 wobei, sofern  $R^2$   $\text{CH}_2\text{COAr}$  und  $R^{2'}$  H ist,  $R^3$  nicht  $\text{COOA}$  bedeutet,  
 sowie deren Salze;

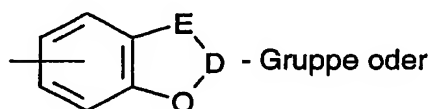
n) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen der Formel I



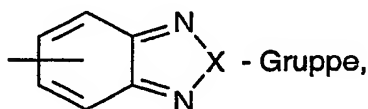
worin

Z eine Einfach- oder eine Doppelbindung,

$R^1$  eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch  $R^7$  substituierte



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch  $R^7$  substituierte



$R^2$  A,  $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_m$ ,  $\text{Cycloalkyl}-(\text{CH}_2)_m$ ,  $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m$  oder  $\text{R}^1-(\text{CH}_2)_m$ ,

	$R^3, R^{3'}$	jeweils unabhängig voneinander $OR^4$ , $NHSO_2R^5$ , $NH_2$ , NHA oder $NAA'$ ,
	$R^3$ und $R^{3'}$	zusammen auch -O-, dabei ein cyclisches Anhydrid bildend,
5	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	$R^5$	A oder Ar,
	$R^6$	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, 10 $NH_2$ , NHA, $NAA'$ , $NO_2$ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	$R^7$	A, $COOR^4$ , CN, 1H-Tetrazol-5-yl, $CONHSO_2R^5$ , Hal, $OR^4$ , $NO_2$ , $NH_2$ , NHA, $NAA'$ , $NHCOR^4$ , $NHCOR^6$ , $NHSO_2R^4$ , $NHSO_2R^6$ , $S(O)_kR^4$ , $S(O)_kR^6$ , $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Formyl,
15	$R^8, R^{8'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C Atomen,
	E	$CH_2$ oder O,
	D	Carbonyl oder $(CR^4R^{4'})_n$ ,
20	E und D	zusammen auch $CR^4=R^{4'}$ ,
	X	S oder O,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^8=CR^{8'}$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome 25 durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, $OR^4$ , $NH_2$ , NHA, $NAA'$ , $NO_2$ , CN, Hal, $NHCOR^4$ , $NHCOR^6$ , 30 $NHSO_2R^4$ , $NHSO_2R^6$ , $COOR^4$ , OPh, $CONH_2$ , CONHA, CONAA', $COR^4$ , $CONHSO_2R^4$ , $CONHSO_2R^6$ , $O(CH_2)_nCOOR^4$ , $O(CH_2)_nOR^4$ , $SO_2NR^4R^{4'}$ , $S(O)_kR^6$ oder $S(O)_kR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert

oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, COOR<sup>4</sup>, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NO<sub>2</sub> und/oder =O substituiert sein kann,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

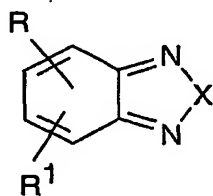
k 0, 1 oder 2

m 0, 1 oder 2 und

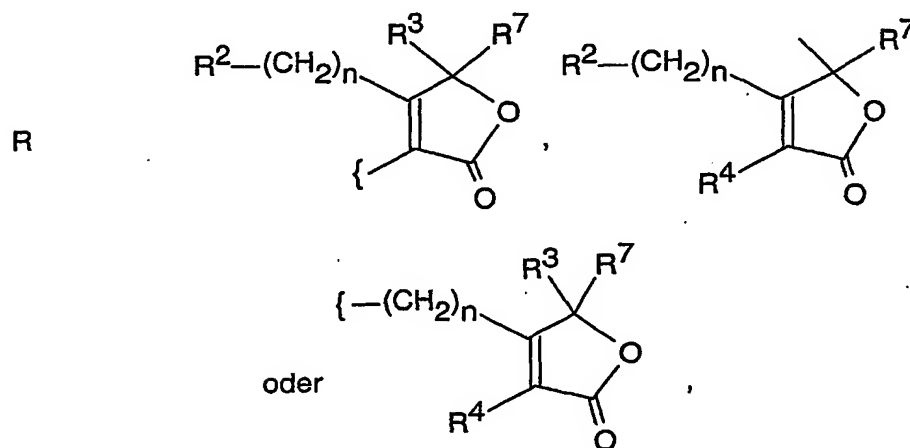
n 1 oder 2 bedeuten,

sowie die (Z)- und (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren;

o) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen der Formel I



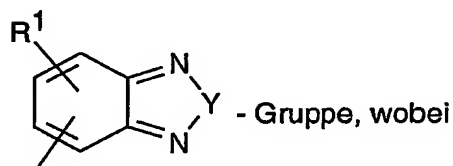
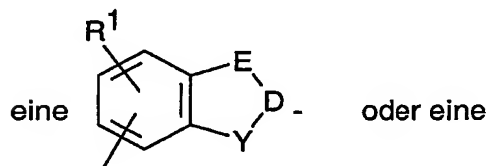
worin



X, Y jeweils unabhängig voneinander O oder S,

R<sup>1</sup> H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAcyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-A, SO<sub>2</sub>NHA, CN oder Formyl,

$R^2, R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte  
 oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,  
 O-Alkylen- $R^5$ , A, S-A, S-OA,  $SO_2A$ , S-OR $^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $NO_2$ ,  
 5  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHAcyI,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2R^5$ ,  $NASO_2A$ ,  
 $NASO_2-R^5$ ,  $NH(CO)NH_2$ ,  $NH(CO)NHA$ , Formyl,  
 $NH(CO)NHR^5$ ,  $NHCOOA$ , NAAcyI,  $NHCOOCH_2R^5$ ,  
 $NHSO_2CH_2R^5$ ,  $NHCOO$ -Alkylen-OA,  $NH(CO)NA_2$ , 1-  
 PiperidinyI-CO-NH, 1-PyrrolidinyI-CONH,  
 10  $O(CH_2)_nCOOA$ ,  $O(CH_2)_nCOOH$ ,  $O(CH_2)_nOH$ ,  
 $O(CH_2)_nOA$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  
 $CH_2COOH$  oder  $CH_2COOA$  substituierte Phenylgruppe,

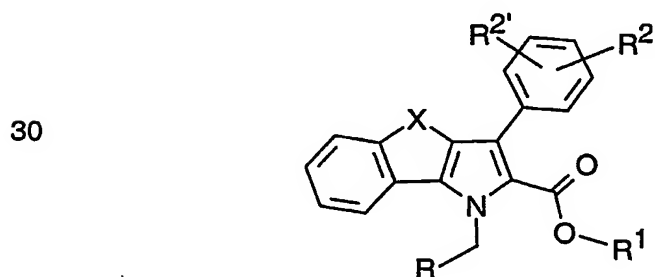


$R^2$  noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,  
 25  $R^5$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,  
 OH, OA, A, S-A,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHAcyI,  
 $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ ,  $NH(CO)NH_2$ ,  $NH(CO)NHA$ , Formyl,  
 $NHCOOA$ , NAAcyI,  $NHCOO$ -Alkylen-OA,  $NH(CO)NA_2$ ,  
 30 N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH,  
 $O(CH_2)_nCOOA$ ,  $O(CH_2)_nCOOH$ ,  $O(CH_2)_nOH$ ,  
 $O(CH_2)_nOA$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  
 $CH_2COOH$  oder  $CH_2COOA$  substituierte Phenylgruppe,  
 35 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -  
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-CR^6=CR^6-$



- Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- D Carbonyl oder  $[C(R^6R^6')]_m$ ,
- E  $CH_2$ , S oder O,
- 5  $R^6$  und  $R^6'$  jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,
- $R^7$   $-O-C(=Y)-NH-R^8$ ,
- $R^8$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch  $R^9$  substituiertes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-2 C-Atome durch O und/oder S ersetzt sein können, und/oder durch  $=O$  substituiert sein können, oder
- 10 Cycloalkyl, worin 1-2 C-Atome durch N, O und/oder S ersetzt sein können,
- 15  $R^9$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl, Naphthyl, A-O-C(=O)- oder Hal,
- Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,
- 20 n 0, 1 oder 2 und
- m 1 oder 2 bedeutet,
- sowie deren Salze;

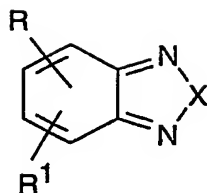
- 25 p) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

X  $N-R^3$ , O oder S,

- 5                   R                   unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
und/oder R<sup>2</sup> substituiertes 2,1,3-Benzothiadiazol-4-  
oder 5-yl oder 2,1-Benzoisothiazol-5- oder 6-yl,  
oder
- 10                   R<sup>1</sup>                   H oder A,  
R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>           jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,  
OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, -O-CO-A, -O-alkylen-COOR<sup>1</sup>,  
-O-alkylen-CH<sub>2</sub>-OR<sup>1</sup>,  
oder
- 15                   unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach  
durch R<sup>4</sup> und/oder R<sup>4'</sup> substituiertes OCH<sub>2</sub>-Phenyl oder  
-O-CO-Phenyl,
- R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup>   zusammen auch -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- oder  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,
- 20                   R<sup>3</sup>                   H, A, alkylen-O-A, -CO-OA oder  
unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach  
durch R<sup>4</sup> und/oder R<sup>4'</sup> substituiertes alkylen-Phenyl,
- R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>           jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,  
COOR<sup>1</sup> oder CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>,
- 25                   A                   Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
Hal               Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
bedeuten,  
sowie ihre Salze;
- 30                   q)               die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der Formel I

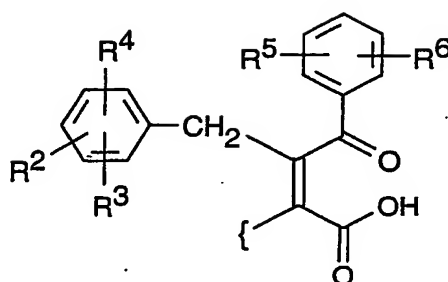


5

worin

10

R



15

- X O oder S,  
 R¹ H, Hal, OA or A,  
 R², R³, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA  
 oder R⁴,  
 R⁴ -O-(CH₂)<sub>n</sub>-Cy,  
 Cy Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,  
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-  
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  
 -CR⁵=CR⁵'-Gruppen und /oder 1-7 H-Atome durch  
 F ersetzt sein können,  
 R⁵ und R⁵' jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,  
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 n 0, 1 oder 2  
 bedeutet,  
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren  
 und die Salze aller Isomeren,

35

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

5 Die Verwendung anderer Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 99/06397, WO 98/57933 oder WO 96/06095 beschrieben.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verwendungen von Arzneimitteln in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

15 Überraschenderweise wurde gefunden, daß die oben beschriebenen Verbindungen der Formeln I zur Behandlung von Krebserkrankungen geeignet sind.

20 Die oben beschriebenen Verbindungen der Formeln I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

25 Die Verbindungen zeigen u.a. eine hohe Affinität zu den Endothelin-Subrezeptoren ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>. Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie z.B. beschrieben von P.D. Stein et al., J. Med. Chem. 37, 1994, 329-331 und E. Ohlstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 1994, 8052-8056.

30 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

35 Unter neoplastischen Zellen werden Krebszellen verstanden.

Endothelin spielt eine Rolle bei folgenden Krebsarten:

**Prostatakrebs:**

- 5 Prostatakrebszellen sekretieren Endothelin 1, Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs haben höhere ET-1 Plasmalevel, ET 1 stimuliert Proliferation von verschiedenen Prostatakrebs-Zelllinien, ET-1 stimuliert Osteoblasten, (Nelson JB et al. Nature Medicine 1/9 944-949, 1995)
- 10 ET-1 stimuliert Knochenbildung in einem Osteoblastentumor-Model, ET-1 beeinflusst die Metastasenbildung von Prostatakrebs. (Nelson JB et al., Urology 53/5, 1064-1069, 1999)
- 15 Atrasentan (Abbott, Endothelin A Rezeptor-Antagonist) inhibiert das Wachstum von verschiedenen Prostatakrebs-Zelllinien *in vitro* (Nelson JB et al. Cancer Research 56, 663-668, 1996)

**Ovarialkarzinom:**

- 20 Expression von Endothelin 1 und Endothelin-A-Rezeptor (ETAR) in Ovarialkarzinomen, ET-1 stimuliert Proliferation von primären Ovarialkarzinomzellen, BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) inhibiert die Proliferation der Tumorzellen. (Bagnato A et al. Cancer Res 59, 720-727, 1999).
- 25 Expression von ET1 and ETAR in Ovarialkarzinomen (Salani D et al. American Journal of Pathology 157/5, 1537-1547, 2000)
- ET-1 schützt Ovarialkarzinomzellen vor Apoptose. Dies kann durch BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) aufgehoben werden. (Del Bufalo D. et al., Molecular Pharmacology 61/3, 524532, 2002)

30 **Darmkrebs:**

- Überexpression von ETAR in Darmtumoren (Ali H et al., Journal of Cardiovascular Pharmacology 36 S1 S69-S71, 2000)
- ET-1 stimuliert die Proliferation von Darmkrebs-Zelllinien. Dies kann durch BQ123 und BQ610 (selektive Endothelin A-Rezeptor-Antagonisten)
- 35 inhibiert werden. (Ali H et al. Gut 47, 685-688, 2000)

ET-1 ist in Tumoren von Darmkrebs-Patienten überexprimiert. BQ123 (selektiver Endothelin A-Rezeptor-Antagonist) inhibiert Metastasenbildung in einem Ratten-Metastasenmodell (Asham E et al. British Journal of Cancer 81/11, 1759-1763, 2001)

**Zervixkarzinoma:**

HPV positive Zervixkarzinome exprimieren ET-1 und überexprimieren Endothelin A-Rezeptor. ET-1 stimuliert Proliferation der Tumorzellen. Dies kann durch BQ123 inhibiert werden. (Venuti A et al., FASEB 14/14, 2279-2283, 2000)

**Melanoma:**

In Melanomen spielt eher der Endothelin B-Rezeptor eine Rolle:

Melanomazellen überexprimieren Endothelin B Rezeptor.

Bosetan ein Endothelin A- und Endothelin B –Rezeptor Antagonist inhibiert die Proliferation von Melanoma-Zellen in vitro (AACR Abstract No. 358, 2002).

**Pankreas:**

Ro 61-612/001 ein Endothelin A- und Endothelin B –Rezeptor Antagonist inhibiert die Proliferation von Pankreas-Tumor-Zellen (ASPC-1) *in vivo* (AACR Abstract No. 3365, 2000, kein Paper publiziert bisher)

***In vivo*-Versuch:**

Testung der Substanz in einer Ovarialkarzinom-Zelllinie analog zu AACR-Abstract No. 2075, 2000: Rosano L et al., Inhibition of tumor growth and angiogenesis by ABT 627 an endothelin receptor A antagonist in ovarian carcinoma xenografts.

Die Wirkung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zur Behandlung von Krebs kann auch nach der von Shichiri et al. in J. Clin. Invest. 87, 1867 (1991) beschriebenen Methode bestimmt werden.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- 5 i) die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen
- a) 5-Brom-2-ethyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- b) 2,5-Dichlor-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- c) 5-Brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- 10 d) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalinsulfonamid;
- e) 5-Dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- 15 f) 5-Dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- g) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 20 h) 5-Dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazole-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-naphthalinsulfonamid;
- i) 5-Dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- j) 5-Dimethylamino-N-(6-Brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- 25 k) 2-Phenyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- ii) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen
- 30 a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-essigsäure;
- b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-essigsäure;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-propylindol-7-yloxy)-essigsäure;
- 10 g) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-2-propylbenzimidazol-4-yloxy)-essigsäure;
- iii) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen
- a) 1,2-Dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 15 b) 2-(2-Methoxybenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 20 d) 2-(2-Methoxy-phenoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]-pyridin-3-carbonsäure;
- e) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-yl)-benzofuro[3,2-b]pyridin;
- f) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 25 g) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-trifluor-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- h) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbon-
- 30 säure;
- i) 1,2-Dihydro-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;
- 35 iv) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen



- 5
- a) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- b) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylendioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- d) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- 10 e) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylendioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- f) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 15 g) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- h) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(6-chlor-3,4-methylendioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 20 i) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3,4-methylendioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- j) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- 25 v) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-4,6-dimethyl-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 30 b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5 e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;  
f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2H-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on-3-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 10 vi) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen  
a) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;  
b) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;  
c) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;  
15 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;  
e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;  
20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-5,6-dimethoxy-indol-2-carbonsäure;
- 25 vii) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen  
2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;  
2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;  
30 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;  
2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;  
35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxo-2-butensäure;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxy-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxy-  
benzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxy-  
benzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

5

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-  
methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

viii) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen

10

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-methyl-1,3-  
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

b) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-acetyl-1,3-  
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

15

c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-cyan-1,3-  
benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

20

d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-2-(6-methyl-1,3-  
benzodioxol-5-yl-methylcarbonyl)-thiophen;

ix) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen

25

a) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-isopropylamino-1-  
naphthalinsulfonamid;

b) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-propylamino-1-  
naphthalinsulfonamid;

30

c) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-methylamino-1-  
naphthalinsulfonamid;

d) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-ethylamino-1-  
naphthalinsulfonamid;

35

e) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-butylamino-1-  
naphthalinsulfonamid;

- x) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
  - 5 b) 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-cyclopropyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
  - c) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
  - 10 d) 4-(2-Phenyl-4-methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
  - e) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
  - 15 f) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- xi) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-benzyl-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - 20 b) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - c) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-chlor-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - 25 d) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - e) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - 30 f) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - g) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
  - 35 h) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;



- i) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-propoxy-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 5 xii) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(5-methoxy-thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 10 c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(furan-2-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 15 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(thien-3-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- xiii) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-essigsäure;
- c) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-essigsäure;
- 30 d) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- e) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-carboxybenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 f) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxybenzyl)-essigsäure;

- g) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butansäure;
- 5      xiv) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-bernsteinsäure;
- b) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure;
- c) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure-N,N-dibutyl-10      monoamid;
- d) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäureanhydrid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-phenyl-maleinsäureanhydrid;
- 15      xv) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- 20              [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-essigsäureethylester;
- N-1-Naphthylethyl-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl]-25      carbaminsäureester;
- 2-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-3-methyl-buttersäureethylester;
- 30              2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35              3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyl-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxy-  
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-  
hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxy-  
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-  
5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-  
hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-  
hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxy-  
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxy-  
benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;  
20 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(7-methoxy-1,3-  
benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

sowie die offenkettigen Tautomeren;

- 25 xvi) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-  
methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbon-  
säure;
- 30 b) 3-(2-Methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-  
dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- c) 3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-  
dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 35 d) 3-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-  
methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbon-  
säure;

- 5 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 10 g) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- h) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 15 i) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- xvii) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen
- 20 a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyclopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 f) 3-(7-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

5

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

10

- a) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalin-sulfonamid;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;

15

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

20

Zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen, sowie zur Behandlung von Tumorerkrankung ist die Verwendung solcher Endothelin-Rezeptor-Antagonisten besonders bevorzugt, die eine hohe Affinität zum ET<sub>A</sub>-Rezeptor aufweisen.

25

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der genannten Verbindungen, wobei die Krebserkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe Prostatakrebs, Ovarialkarzinom, Darmkrebs, Zervixkarzinoma, Melanoma, Pankreaskrebs.

35



5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung neoplastischer Schädigungen.

10 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung präcancerogener Schädigungen.

15 Unter präcancerogenen Schädigungen versteht man z.B. gutartige Wucherungen im Darm, die zu Darmkrebs führen können.

20 Unter präcancerogenen Schädigungen werden insbesondere die in US 5,948,911 in Spalte 4, Zeilen 49-60 genannten Läsionen verstanden.

Unregelmäßigkeiten der Apoptose (Zelltod) spielen eine Rolle bei der Bildung präcancerogener Schädigungen.

25 Auch ist bekannt, daß die Regulierung von Apoptose bei Krankheiten eine wichtige Rolle spielt, die im Zusammenhang mit einem abnormalen Zellwachstum stehen, wie z.B. gutartige Prostatahyperplasie, neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. Parkinson, Autoimmunkrankheiten einschließlich Multiple Sklerose und rheumatoide Arthritis oder Infektionskrankheiten wie AIDS.

30

Die Verbindungen der Formeln I, modulieren Apoptose und finden Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

35 Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung der beschriebenen Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten

Verbindungen sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulierung von Apoptose in menschlichen Zellen.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und der oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem  
10 Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen  
20 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen,  
25 Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Crèmes  
30 oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder  
35

mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine. Sie könne ferner als Nasensprays verabreicht werden.

5        Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für  
10        jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der  
15        jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

25

30

35

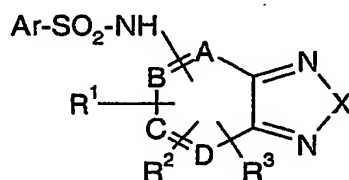
# Patentansprüche

1. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

5

a) den in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen der Formel I

10



15

worin

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, worin 1 oder 2 CH durch N ersetzt ist (sind),

20

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch H, Hal, A, Alkenyl mit bis zu 6 C-Atomen, Ph, OPh, NO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NHCOR<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N=C=O oder NHCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> substituiertes Ph oder Naphthyl,

25

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CN, COOR<sup>4</sup>, NHCOR<sup>4</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder A, zusammen auch -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-,

30

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ph Phenyl,

X O oder S,

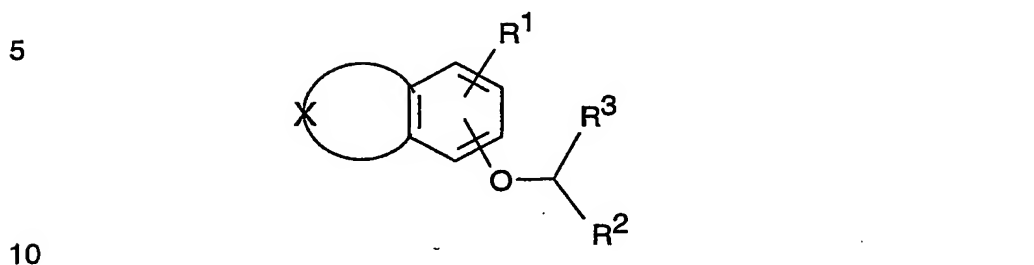
Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2 oder 3 bedeuten,

35

sowie ihre Salze;

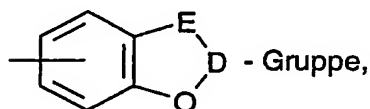
b) den in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

- 15
- X eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1-2 O- und/oder 1-2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A, R<sup>8</sup> und/oder NR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup> auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,
- 20
- 25
- A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4'</sup>-Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
- 30
- R<sup>1</sup> H oder A,
- R<sup>2</sup> COOR<sup>4</sup>, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>,
- R<sup>3</sup> Ar,
- 35
- R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Benzyl,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^5$ ,  $R^6$  oder  $R^7$  substituiertes Phenyl oder Naphthyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch  $R^5$  oder  $R^6$  substituierte



$R^5, R^6, R^7$  jeweils unabhängig voneinander  $R^4$ ,  $OR^4$ , Hal,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $NR^4R^{4'}$ ,  $NHCOR^4$ ,  $CN$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $COR^4$ ,  $CONHSO_2R^8$ ,  $O(CH_2)_nR^2$ ,  $OPh$ ,  $O(CH_2)_nOR^4$  oder  $S(O)_mR^4$ ,

$R^8$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A,  $OR^1$ ,  $NR^4R^{4'}$  oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

E  $CH_2$  oder O,

D Carbonyl oder  $[C(R^4R^{4'})]_n$ ,

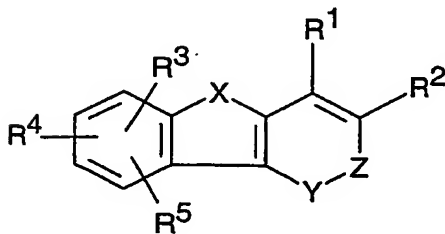
Hal F, Cl, Br oder I,

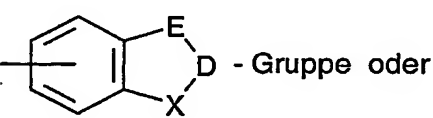
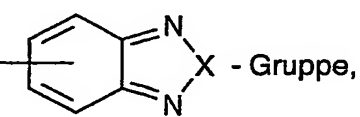
m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre Salze;

c) den in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen der Formel I



	worin	
	-Y-Z-	-NR <sup>7</sup> -CO-, -N=C(OR <sup>7</sup> )- oder -N=CR <sup>8</sup> -,
	R <sup>1</sup>	Ar,
	R <sup>2</sup>	COOR <sup>6</sup> , CN, 1H-tetrazol-5-yl oder CONHSO <sub>2</sub> Ar,
5	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>	jeweils unabhängig voneinander R <sup>6</sup> , OR <sup>6</sup> , S(O) <sub>m</sub> R <sup>6</sup> , Hal, NO <sub>2</sub> , NR <sup>6</sup> R <sup>6'</sup> , NHCOR <sup>6</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , OCOR <sup>6</sup> , COOR <sup>6</sup> oder CN,
	R <sup>6</sup> , R <sup>6'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6
10		C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,
	R <sup>7</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ar,
	R <sup>8</sup>	Ar oder OAr,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>9</sup> , R <sup>10</sup> oder R <sup>11</sup> substituiertes Phenyl oder
15		unsubstituiertes Naphthyl oder
		eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder
		zweifach durch R <sup>9</sup> oder R <sup>10</sup> substituierte
20		
		 - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch R <sup>9</sup> oder R <sup>10</sup> substituierte
30		 - Gruppe,
	R <sup>9</sup> , R <sup>10</sup> , R <sup>11</sup>	jeweils unabhängig voneinander R <sup>6</sup> , OR <sup>6</sup> , Hal, CF <sub>3</sub> , OCF <sub>3</sub> , OCHF <sub>2</sub> , OCH <sub>2</sub> F, NO <sub>2</sub> , NR <sup>6</sup> R <sup>6'</sup> , NHCOR <sup>6</sup> , CN, NHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , COOR <sup>6</sup> , COR <sup>6</sup> , CONHSO <sub>2</sub> Ar, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>2</sup> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>6</sup> oder S(O) <sub>m</sub> R <sup>6</sup> ,
35	E	CH <sub>2</sub> , S oder O,

D Carbonyl oder  $[C(R^6R^6)]_n$ ,

Hal F, Cl, Br oder I,

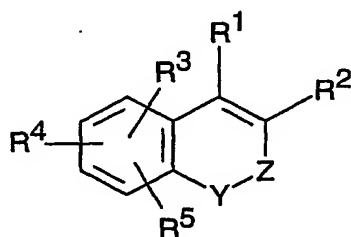
X O oder S,

m 0, 1 oder 2,

n 1 oder 2 bedeuten,

sowie ihre Salze;

d) den in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

-Y-Z- -NR<sup>7</sup>-CO-, -N=C(OR<sup>7</sup>)- oder -N=CR<sup>8</sup>-,

R<sup>1</sup> Ar,

R<sup>2</sup> COOR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>6</sup>, CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder  
CONHSO<sub>2</sub>Ar,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, Hal,  
NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, OCOR<sup>6</sup>, COR<sup>6</sup>,  
COOR<sup>6</sup> oder CN, wobei R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen auch  
eine O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-Gruppe darstellen können,

R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1 bis 6  
C-Atomen, Benzyl oder Phenyl,

R<sup>7</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,

R<sup>8</sup> Ar oder OAr,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>9</sup>,  
R<sup>10</sup> oder R<sup>11</sup> substituiertes Phenyl oder

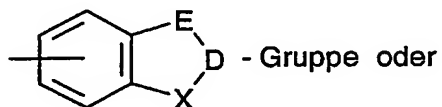
unsubstituiertes Naphthyl oder



- 56 -

eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder zweifach durch  $R^9$  oder  $R^{10}$  substituierte

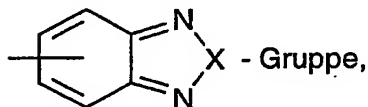
5



10

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein- oder zweifach durch  $R^9$  oder  $R^{10}$  substituierte

15



$R^9, R^{10}, R^{11}$  jeweils unabhängig voneinander  $R^6$ ,  $OR^6$ , Hal,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $NR^6R^6$ ,  $NHCOR^6$ ,  $CN$ ,  $NHSO_2R^6$ ,  $COOR^6$ ,  $COR^6$ ,  $CONHSO_2Ar$ ,  $O(CH_2)_nR^2$ ,  $O(CH_2)_nOR^6$  oder  $S(O)_mR^6$ ,

20

E  $CH_2$ , S oder O,  
 D Carbonyl oder  $[C(R^6R^6)]_n$ ,  
 X O oder S,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 0, 1 oder 2,  
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,

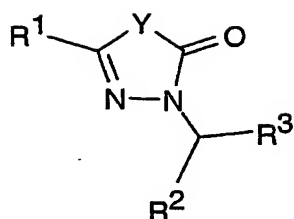
25

sowie ihre Salze;

30

e) den in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen der Formel I

35



5

worin

Y

-C(R<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>)-C(R<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>)-, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4'</sup>- oder -C(R<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>)-S-,R<sup>1</sup>Het, Ar, R<sup>3</sup> oder R<sup>4</sup>,

10

R<sup>2</sup>

Ar oder

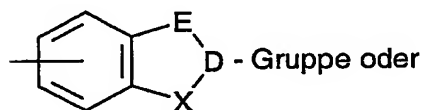
eine unsubstituierte oder im Phenylteil ein- oder

zweifach durch A, R<sup>3</sup>, OR<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,Hal, NHCOR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

15

O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, OPh, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> oder S(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup>

substituierte

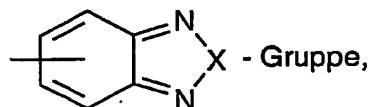


20

eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil ein-

oder zweifach durch A, R<sup>3</sup>, OR<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,

25

CN, Hal, NHCOR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, COR<sup>4</sup>,CONHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, OPh, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>4</sup> oderS(O)<sub>m</sub>R<sup>4</sup> substituierte

30

- Gruppe,

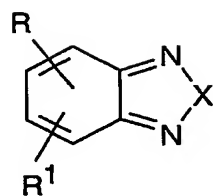
R<sup>3</sup>CN, COOH, COOA, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder 1H-Tetrazol-5-yl,

35

R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>

jeweils unabhängig voneinander H, A oder

		unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Phenyl oder Benzyl
	R <sup>5</sup>	A oder Ar,
5	R <sup>6</sup>	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR <sup>5</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NA <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
10	A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR <sup>4</sup> =CR <sup>4</sup> -Gruppen und auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR <sup>4</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NA <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOR <sup>4</sup> , NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , COOR <sup>4</sup> , COR <sup>4</sup> , CONHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> R <sup>3</sup> , OPh, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>4</sup> oder S(O) <sub>m</sub> R <sup>4</sup> substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
20	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R <sup>3</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NA <sub>2</sub> , CN, NO <sub>2</sub> und/oder Carbonylsauerstoff substituiert sein kann,
25	D	Carbonyl oder [C(R <sup>4</sup> R <sup>4'</sup> )] <sub>n</sub> ,
	E	CH <sub>2</sub> , S oder O,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
30	X	O oder S,
	m	0, 1 oder 2,
	n	1 oder 2 bedeuten,
		sowie ihre Salze;
35	f)	den in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen der Formel I.

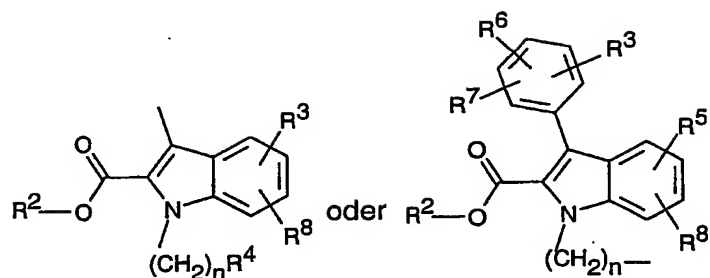


5

worin

10

R



15

X

O oder S,

R¹

H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO₂, NH₂, NHAcyl, SO₂NH₂, SO₃-A, SO₂NHA, CN oder Formyl,

20

R²

H oder A,

R³, R⁵, R⁶,

jeweils unabhängig voneinander H, Hal, OH, OA,

R⁷, R⁸

O-Alkylen-R⁴, A, S-A, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, NHAcyl, NHSO₂A, NHSO₂R⁴, NASO₂A, NASO₂-R⁴, NH(CO)NH₂, NH(CO)NHA, Formyl, NH(CO)NHPhenyl, NHCOOA, NAAcyl, NHR⁴, NHCOOR⁴, NHCOOBenzyl, NHSO₂Benzyl, NHCOO-Alkylen-OA, NH(CO)NA₂, N-Piperidiny-CO-NH, N-Pyrrolidiny-CONH, O(CH₂)ₙCOOR², O(CH₂)ₙOR², CH₂OH oder CH₂OA,

25

30

R³ und R⁶

zusammen auch -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CF₂-O- oder -O-CF₂-CF₂-O-,

R⁴

unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch R³ und/oder R⁶ substituiertes Phenyl,

35

A

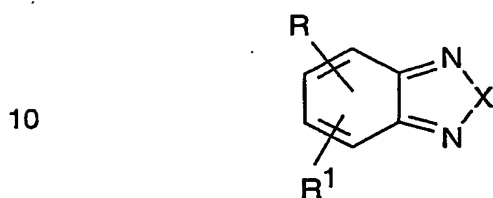
Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Hal

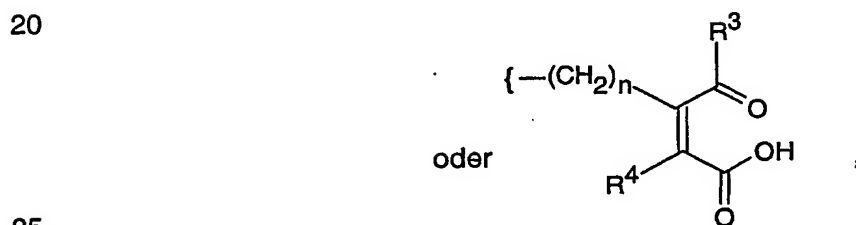
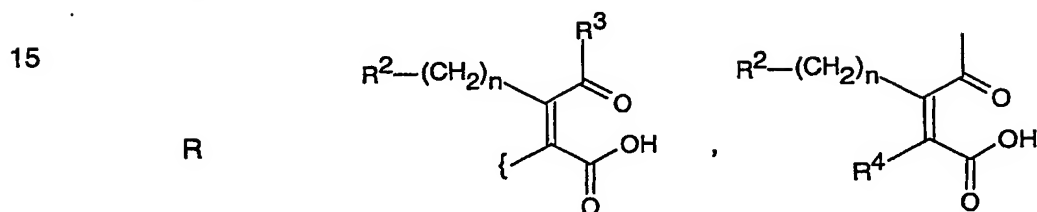
Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

n 1 oder 2  
bedeuten,  
sowie ihre Salze;

5 g) den in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

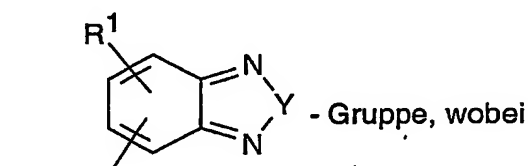
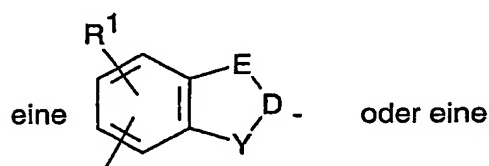


X O oder S,

R<sup>1</sup> H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAcyl,  
SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>-A, SO<sub>2</sub>NHA, CN oder Formyl,

30 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte  
oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,  
O-Alkylen-R<sup>5</sup>, A, S-A, SOA, SO<sub>2</sub>A, SOR<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>,  
NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NHAcyl, NHSO<sub>2</sub>A, NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NASO<sub>2</sub>A,  
35 NASO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>, NH(CO)NH<sub>2</sub>, NH(CO)NHA, Formyl,

$\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^5$ ,  $\text{NHCOOA}$ ,  $\text{NAAcyl}$ ,  $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$ ,  
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NHCOO-Älkylen-OA}$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NA}_2$ , 1-  
 PiperidinyI-CO-NH, 1-PyrrolidinyI-CONH,  
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOA}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $\text{CH}_2\text{COOA}$  substituierte Phenylgruppe,



$\text{R}^2$  noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,  
 $\text{R}^5$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,  
 OH, OA, A, S-A,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA,  $\text{NA}_2$ , NHAcyI,  
 $\text{NH}\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{NASO}_2\text{A}$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NHA}$ , Formyl,  
 $\text{NHCOOA}$ ,  $\text{NAAcyl}$ ,  $\text{NHCOO-Älkylen-OA}$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NA}_2$ ,  
 N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH,  
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOA}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $\text{CH}_2\text{COOA}$  substituierte Phenylgruppe,  
 A ÄlkyI mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -  
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-\text{CR}^6=\text{CR}^6-$ -  
 Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein  
 können,

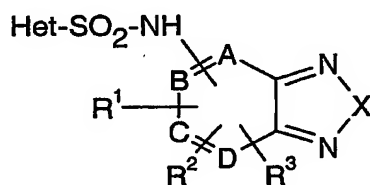
D Carbonyl oder  $[\text{C}(\text{R}^6\text{R}^6)]_m$ ,

E  $\text{CH}_2$ , S oder O,

Y O oder S,

$R^6$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,  
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 n 1 oder 2 und  
 m 1 oder 2 bedeutet,  
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren  
 und die Salze aller Isomeren;

h) den in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

-A=B-C=D- eine -CH=CH-CH=CH-Gruppe, in der auch 1 oder 2 CH durch N ersetzt sein können,

Het einen unsubstituierten oder durch -Z- $R^6$  substituierten ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/ oder S-Atomen,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NR^4R^5$ , CN,  $COOR^4$  oder  $NHCOR^4$ ,

$R^4$ ,  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander H oder A, oder zusammen auch  $-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-$ ,

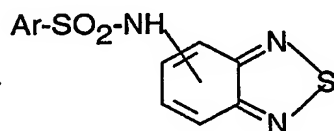
$R^6$  einen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^7$ ,  $R^8$  und/oder  $R^9$  substituierten Phenylrest, Benzothiadiazol-5-yl- oder Benzoxadiazol-5-yl-Rest,

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  jeweils unabhängig voneinander A, O-A, CN, COOH, COOA, Hal, Formyl, -CO-A,  $R^7$  und  $R^8$  zusammen auch -O-( $CH_2$ )<sub>m</sub>-O-,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

X O oder S,  
 Z -CO-, -CONH-, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CH=CH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 -CONHCO-, -NHCONH-, -NHCOO-, -O-CONH-,  
 -CO-O- oder -O-CO-,  
 Hal F, Cl, Br oder I,  
 m 1 oder 2 und  
 n 1, 2 oder 3 bedeuten,  
 sowie ihre Salze;

i) den in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen der Formel I

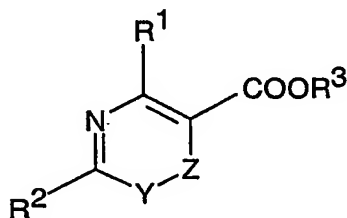


worin

Ar einfach durch NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiertes  
 Naphthyl und

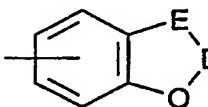
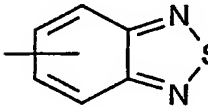
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,  
 bedeuten,  
 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze;

j) den in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen der Formel I



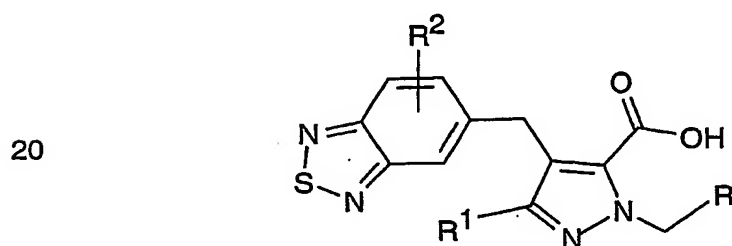
worin



	-Y-Z-	-NR <sup>4</sup> -CO oder -N=CR <sup>5</sup> -,
	R <sup>1</sup>	Ar,
5	R <sup>2</sup>	H, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OR <sup>3</sup> oder Hal substituiertes Alkyl mit 1-6 C-Atomen, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>3</sup> , OR <sup>3</sup> oder Hal substituiertes (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> Ph oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -cycloalkyl,
10	R <sup>3</sup> , R <sup>3'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen oder Benzyl,
	R <sup>4</sup>	CH <sub>2</sub> Ar,
	R <sup>5</sup>	OCH <sub>2</sub> Ar,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> oder R <sup>8</sup> substituiertes Phenyl oder eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch R <sup>6</sup> substituierte
20		 - Gruppe oder
25		eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach durch R <sup>6</sup> substituierte
30		 - Gruppe,
	E	CH <sub>2</sub> oder O,
	D	Carbonyl oder (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> ,
	E und D	zusammen auch CH=CR <sup>9</sup> ,
35	R <sup>6</sup> , R <sup>6'</sup>	jeweils unabhängig voneinander R <sup>3</sup> , OR <sup>3</sup> oder Hal,

- $R^7$   $R^3$ ,  $OR^3$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^3$ ,  $NR^3R^3$ ,  $NHCOR^3$ ,  
 $COOR^3$ ,  $O(CH_2)_nR^3$  oder  $O(CH_2)_nOR^3$ ,  
 $R^8$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^3$ ,  
 $OR^3$ , Hal,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^6$ ,  $NHCOR^3$  oder  
 $COOR^3$  substituiertes Ph,  
 $R^9$  H, OH,  $CH_2OH$  oder  $COOR^3$ ,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
Ph Phenyl,  
m 0 oder 1,  
n 1 oder 2 bedeuten,  
sowie ihre Salze;

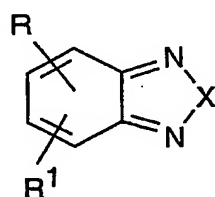
k) den in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen der Formel I



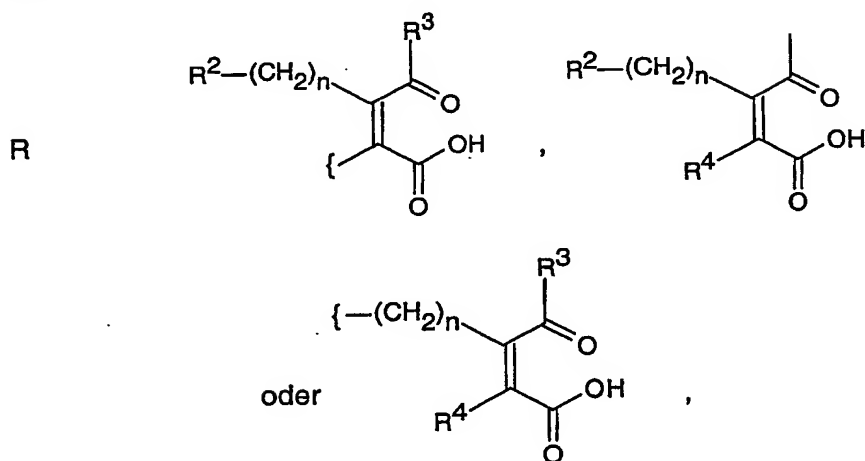
- worin  
 $R$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $R^3$ ,  
 $R^4$  oder  $R^5$  substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes  
 oder einfach durch  $R^2$  substituiertes 2,1,3-Benzothia-  
 diazoly,  
 $R^1$  A, worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
 -S-A, -O-A, unsubstituiertes oder einfach durch  $R^3$   
 substituiertes Phenyl, -Alkylen-phenyl oder unsub-  
 substituiertes oder einfach durch  $R^3$  substituiertes Thienyl,  
 $R^2$  A, F, Cl, Br oder -O-A,  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  jeweils unabhängig voneinander A, -O-A, -S-A,  
 -O-alkylen-COOH, -alkylen-COOH oder COOH,

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch -O-CH<sub>2</sub>-O- und  
 A Alkyl mit 1-7 C-Atomen,  
 bedeutet,  
 sowie ihre Salze;

l) den in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin

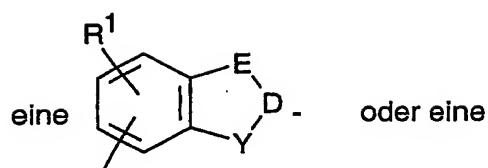


X O oder S,

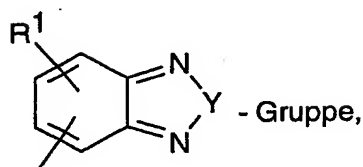
$R^1$  H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAcyl,  
 SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>-A, SO<sub>2</sub>NHA, CN oder Formyl,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte  
 oder ein- oder mehrfach durch  $R^7$  substituierte Phenyl-  
 gruppe, wobei  $R^2$  noch zusätzlich A oder Cycloalkyl  
 bedeutet,

5



10



15

 $R^5$ 

20

25

A

30

D

E

Y

 $R^6$  und  $R^6$  $R^7$ 

35

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste  $R^2$ ,  $R^3$  oder  $R^4$  einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch  $R^7$  substituierten Rest  $R^8$  bedeutet, eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA, A, S-A,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHAcyl,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ ,  $NH(CO)NH_2$ ,  $NH(CO)NHA$ , Formyl,  $NHCOOA$ ,  $NAAcyl$ ,  $NHCOO$ -Alkylen-OA,  $NH(CO)NA_2$ , N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH,  $O(CH_2)_nCOOA$ ,  $O(CH_2)_nCOOH$ ,  $O(CH_2)_nOH$ ,  $O(CH_2)_nOA$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  $CH_2COOH$  oder  $CH_2COOA$  substituierte Phenylgruppe, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-CR^6=CR^6-$  Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Carbonyl oder  $[C(R^6R^6)]_m$ ,

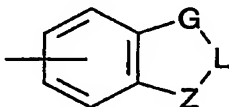
$CH_2$ , S oder O,

O oder S,

jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

Hal, OH, OA, O-Alkylen- $R^5$ , A, S-A, S-OA,  $SO_2A$ , S-OR<sup>5</sup>,  $SO_2R^5$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHAcyl,  $NHSO_2A$ ,

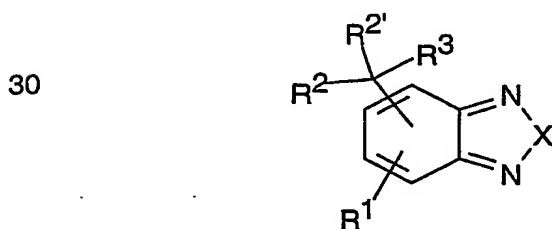
5  $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NASO}_2\text{A}$ ,  $\text{NASO}_2\text{-R}^5$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ ,  
 $\text{NH}(\text{CO})\text{NHA}$ , Formyl,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^5$ ,  $\text{NHCOOA}$ ,  
 $\text{NAAcyl}$ ,  $\text{NHCOOCH}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NHCOO-}$   
 Alkylen-OA,  $\text{NH}(\text{CO})\text{NA}_2$ , 1-Piperidiny-CO-NH, 1-  
 Pyrrolidiny-CO-NH,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ,  
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OA}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OA}$ ,  $\text{COOH}$ ,  
 $\text{COOA}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $\text{CH}_2\text{COOA}$ ,  
 10  $\text{R}^8$  5-7 gliedriger Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-  
 Atomen oder

15 eine  - Gruppe,

20 G, Z jeweils unabhängig voneinander -CH=, N, O oder S,  
 L -CH=, -CH=CH- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 n 0, 1 oder 2 und  
 m 1 oder 2 bedeutet,  
 oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren  
 und die Salze aller Isomeren;

25

m) den in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen der Formel I



35

worin

	X	O oder S,
	R <sup>1</sup>	H, Hal, OH, OA, A, NO <sub>2</sub> , NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NHCOR <sup>4</sup> , NHCOR <sup>6</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , S(O) <sub>m</sub> R <sup>6</sup> , SO <sub>3</sub> H, SO <sub>2</sub> NR <sup>4</sup> R <sup>4'</sup> oder Formyl,
5	R <sup>2</sup> , R <sup>2'</sup>	jeweils unabhängig voneinander A, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Ar, (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> Het, CH <sub>2</sub> COAr, CH <sub>2</sub> COHet oder OAr,
	R <sup>2'</sup>	zusätzlich auch H,
	R <sup>3</sup>	COOR <sup>4</sup> , CN, 1H-Tetrazol-5-yl oder CONHSO <sub>2</sub> R <sup>5</sup> ,
10	R <sup>4</sup> , R <sup>4'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	R <sup>5</sup>	A oder Ar,
	R <sup>6</sup>	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NO <sub>2</sub> , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
15	R <sup>7</sup> , R <sup>7'</sup>	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C- Atomen,
	A, A'	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C- Atomen, worin eine oder zwei CH <sub>2</sub> -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR <sup>7</sup> =CR <sup>7'</sup> -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
20		
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OR <sup>4</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NO <sub>2</sub> , CN, Hal, NHCOR <sup>4</sup> , NHCOR <sup>6</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , NHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , COOR <sup>4</sup> , OPh, CONH <sub>2</sub> , CONHA, CONAA', COR <sup>4</sup> , CONHSO <sub>2</sub> R <sup>4</sup> , CONHSO <sub>2</sub> R <sup>6</sup> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sup>4</sup> , O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sup>4</sup> , SO <sub>3</sub> H, SO <sub>2</sub> NR <sup>4</sup> R <sup>4'</sup> , S(O) <sub>m</sub> R <sup>6</sup> oder S(O) <sub>m</sub> R <sup>4</sup> substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
25		
	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, R <sup>3</sup> , NH <sub>2</sub> , NHA, NAA', NO <sub>2</sub> und/oder =O substituiert sein kann,
35		

- 70 -

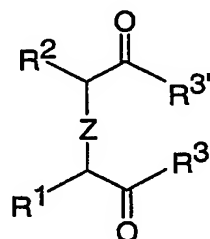
Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

m 0, 1 oder 2 und

n 1 oder 2 bedeuten,

wobei, sofern  $R^2$   $\text{CH}_2\text{COAr}$  und  $R^2$  H ist,  $R^3$  nicht  $\text{COOA}$  bedeutet,  
sowie deren Salze;

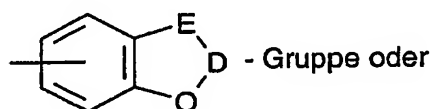
n) den in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen der Formel I



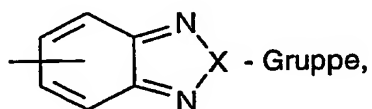
worin

Z eine Einfach- oder eine Doppelbindung,

$R^1$  eine unsubstituierte oder im Phenylteil einfach durch  $R^7$   
substituierte



eine unsubstituierte oder im Cyclohexadienylteil einfach  
durch  $R^7$  substituierte



$R^2$  A,  $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_m$ ,  $\text{Cycloalkyl}-(\text{CH}_2)_m$ ,  $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m$  oder  
 $R^1-(\text{CH}_2)_m$ ,

	$R^3, R^{3'}$	jeweils unabhängig voneinander $OR^4$ , $NHSO_2R^5$ , $NH_2$ , NHA oder $NAA'$ ,
	$R^3$ und $R^{3'}$	zusammen auch -O-, dabei ein cyclisches Anhydrid bildend,
5	$R^4, R^{4'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	$R^5$	A oder Ar,
	$R^6$	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, 10 $NH_2$ , NHA, $NAA'$ , $NO_2$ , CN oder Hal substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
	$R^7$	A, $COOR^4$ , CN, 1H-Tetrazol-5-yl, $CONHSO_2R^5$ , Hal, $OR^4$ , $NO_2$ , $NH_2$ , NHA, $NAA'$ , $NHCOR^4$ , $NHCOR^6$ , $NHSO_2R^4$ , $NHSO_2R^6$ , $S(O)_kR^4$ , $S(O)_kR^6$ , $SO_2NR^4R^{4'}$ oder Formyl,
15	$R^8, R^{8'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C Atomen,
	E	$CH_2$ oder O,
	D	Carbonyl oder $(CR^4R^{4'})_n$ ,
20	E und D	zusammen auch $CR^4=R^{4'}$ ,
	X	S oder O,
	A, $A'$	jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei $CH_2$ -Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch $-CR^8=CR^{8'}$ -Gruppen und/oder 1-7 H-Atome 25 durch F ersetzt sein können, oder Benzyl,
	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, $OR^4$ , $NH_2$ , NHA, $NAA'$ , $NO_2$ , CN, Hal, $NHCOR^4$ , $NHCOR^6$ , 30 $NHSO_2R^4$ , $NHSO_2R^6$ , $COOR^4$ , OPh, $CONH_2$ , CONHA, CONAA', $COR^4$ , $CONHSO_2R^4$ , $CONHSO_2R^6$ , $O(CH_2)_nCOOR^4$ , $O(CH_2)_nOR^4$ , $SO_2NR^4R^{4'}$ , $S(O)_kR^6$ oder $S(O)_kR^4$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,
35	Het	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert



oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, COOR<sup>4</sup>, CN, 1H-Tetrazol-5-yl, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NO<sub>2</sub> und/oder =O substituiert sein kann,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

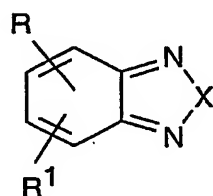
k 0, 1 oder 2

m 0, 1 oder 2 und

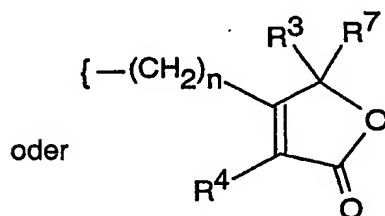
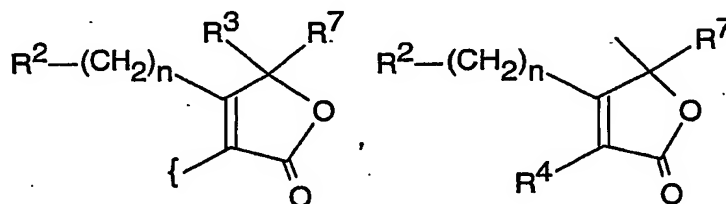
n 1 oder 2 bedeuten,

sowie die (Z)- und (E)-Isomeren und die Salze aller Isomeren;

o) den in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen der Formel I



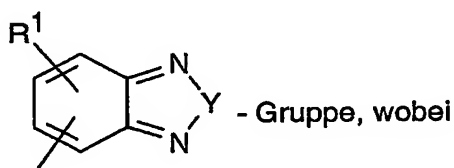
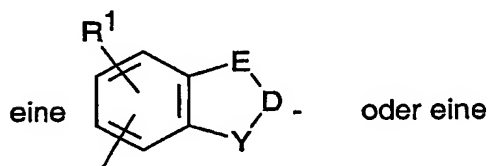
worin



X, Y jeweils unabhängig voneinander O oder S,

R¹ H, Hal, OH, OA, A, Alkylen-O-A, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHAcyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-A, SO<sub>2</sub>NHA, CN oder Formyl,

$R^2, R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander eine unsubstituierte  
 oder ein- oder mehrfach durch Hal, OH, OA,  
 O-Alkylen- $R^5$ , A, S-A, S-OA,  $SO_2A$ , S-OR $^5$ ,  $SO_2R^5$ ,  $NO_2$ ,  
 $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHAcyI,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2R^5$ ,  $NASO_2A$ ,  
 $NASO_2R^5$ ,  $NH(CO)NH_2$ ,  $NH(CO)NHA$ , Formyl,  
 $NH(CO)NHR^5$ ,  $NHCOOA$ , NAAcyI,  $NHCOOCH_2R^5$ ,  
 $NHSO_2CH_2R^5$ ,  $NHCOO$ -Alkylen-OA,  $NH(CO)NA_2$ , 1-  
 PiperidinyI-CO-NH, 1-PyrrolidinyI-CONH,  
 $O(CH_2)_nCOOA$ ,  $O(CH_2)_nCOOH$ ,  $O(CH_2)_nOH$ ,  
 $O(CH_2)_nOA$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  
 $CH_2COOH$  oder  $CH_2COOA$  substituierte Phenylgruppe,



$R^2$  noch zusätzlich A oder Cycloalkyl bedeutet,  
 $R^5$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Hal,  
 OH, OA, A, S-A,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ , NHAcyI,  
 $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ ,  $NH(CO)NH_2$ ,  $NH(CO)NHA$ , Formyl,  
 $NHCOOA$ , NAAcyI,  $NHCOO$ -Alkylen-OA,  $NH(CO)NA_2$ ,  
 N-PiperidinyI-CO-NH, N-PyrrolidinyI-CONH,  
 $O(CH_2)_nCOOA$ ,  $O(CH_2)_nCOOH$ ,  $O(CH_2)_nOH$ ,  
 $O(CH_2)_nOA$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OA$ ,  $COOH$ ,  $COOA$ ,  
 $CH_2COOH$  oder  $CH_2COOA$  substituierte Phenylgruppe,  
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei  $CH_2$ -  
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  $-CR^6=CR^{6'}$ -

- 74 -

Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können;

D Carbonyl oder  $[C(R^6R^6)]_m$ ,

E  $CH_2$ , S oder O,

5  $R^6$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,

$R^7$   $-O-C(=Y)-NH-R^8$ ,

$R^8$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch  $R^9$  substituiertes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin 1-2 C-

10 Atome durch O und/oder S ersetzt sein können und/oder durch  $=O$  substituiert sein können,

oder

Cycloalkyl, worin 1-2 C-Atome durch N, O und/oder S ersetzt sein können,

15  $R^9$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl,

Naphthyl, A-O-C(=O)- oder Hal,

Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,

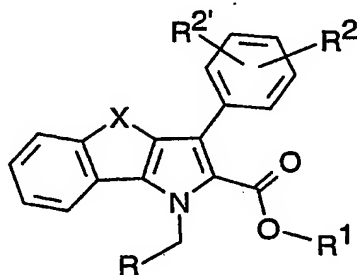
20 n 0, 1 oder 2 und

m 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze;

25 p) den in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen der Formel I

30

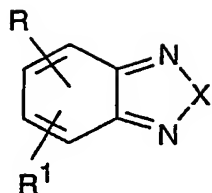


35

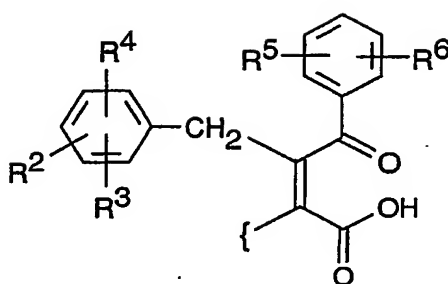
worin

X  $N-R^3$ , O oder S,

- 5                   R                   unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R<sup>2</sup>  
    und/oder R<sup>2'</sup> substituiertes 2,1,3-Benzothiadiazol-4-  
    oder 5-yl oder 2,1-Benzoisothiazol-5- oder 6-yl,  
    oder  
 10                   unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R<sup>2</sup>  
    und/oder R<sup>2'</sup> substituiertes Phenyl,  
    R<sup>1</sup>                   H oder A,  
    R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>           jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,  
 15                   OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, -O-CO-A, -O-alkylen-COOR<sup>1</sup>,  
    -O-alkylen-CH<sub>2</sub>-OR<sup>1</sup>,  
    oder  
    unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach  
 20                   durch R<sup>4</sup> und/oder R<sup>4'</sup> substituiertes OCH<sub>2</sub>-Phenyl oder  
    -O-CO-Phenyl,  
    R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup>       zusammen auch -OCH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- oder  
    -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
    R<sup>3</sup>                   H, A, alkylen-O-A, -CO-OA oder  
 25                   unsubstituiertes oder im Phenylteil ein- oder zweifach  
    durch R<sup>4</sup> und/oder R<sup>4'</sup> substituiertes alkylen-Phenyl,  
    R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>           jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA, Hal,  
    COOR<sup>1</sup> oder CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>,  
 30                   A                   Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
    Hal               Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
    bedeuten,  
    sowie ihre Salze;  
 35                   q) den in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen der Formel I



worin



- X O oder S,  
 R¹ H, Hal, OA or A;  
 R², R³, R⁵, R⁶ jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OA  
 oder R⁴,  
 R⁴ -O-(CH₂)<sub>n</sub>-Cy,  
 Cy Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen,  
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-  
 Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch  
 -CR⁵=CR⁵'-Gruppen und /oder 1-7 H-Atome durch  
 F ersetzt sein können,  
 R⁵ und R⁵' jeweils unabhängig voneinander H, F oder A,  
 Hal Fluor, Chlor, Brom oder Iod,  
 n 0, 1 oder 2

bedeutet,

oder eine tautomere ringgeschlossene Form, sowie die (E)-Isomeren  
 und die Salze aller Isomeren,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

- 5           2.   Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe
- i)   die in EP 0733626 beschriebenen Verbindungen
- 10           a)   5-Brom-2-ethyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- b)   2,5-Dichlor-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- c)   5-Brom-2-propyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- 15           d)   5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalinsulfonamid;
- e)   5-Dimethylamino-N-[6-methyl-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- f)   5-Dimethylamino-N-[4-brom-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)]-naphthalinsulfonamid;
- 20           g)   5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-naphthalinsulfonamid;
- h)   5-Dimethylamino-N-([1,2,5]-oxadiazole-[3,4-b]-pyridin-6-yl)-naphthalinsulfonamid;
- 25           i)   5-Dimethylamino-N-(1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- j)   5-Dimethylamino-N-(6-Brom-7-methyl-1,2,5-benzoxadiazol-5-yl)-1-naphthalinsulfonamid;
- 30           k)   2-Phenyl-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-benzolsulfonamid;
- ii) die in EP 0758650 beschriebenen Verbindungen
- a)   2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-essigsäure;
- 35           b)   2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;

- 5 c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1,3-dihydro-1,3-dioxoisindol-5-yloxy)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;  
d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-essigsäure;  
e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(7-propylchinolin-8-yloxy)-N-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-acetamid;  
f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-propylindol-7-yloxy)-essigsäure;  
10 g) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-methyl-2-propylbenzimidazol-4-yloxy)-essigsäure;
- iii) die in EP 0755934 beschriebenen Verbindungen
- 15 a) 1,2-Dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
b) 2-(2-Methoxybenzyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
c) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
20 d) 2-(2-Methoxy-phenoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
e) 4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxo-3-(1H-tetrazol-5-yl)-benzofuro[3,2-b]pyridin;  
25 f) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
g) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-trifluor-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
30 h) 1,2-Dihydro-1-(2,3-methylenedioxybenzyl)-7-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzothieno[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
i) 1,2-Dihydro-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-methyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-benzofuro[3,2-b]pyridin-3-carbonsäure;  
35

## iv) die in EP 0757039 beschriebenen Verbindungen

- a) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- b) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- c) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- d) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- e) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-essigsäure;
- f) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(2-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- g) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- h) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(6-chlor-3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- i) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;
- j) 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1,2-dihydro-6-ethoxy-1-(3-methoxybenzyl)-2-oxochinolin-3-carbonsäure;

## v) die in EP 0796250 beschriebenen Verbindungen

- a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(2,3-dihydro-4,6-dimethyl-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- b) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-methoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- c) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(4-chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;



- 5
- d) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazin-3-on-2-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- f) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-6-ethyl-2H-3,6-dihydro-1,3,4-thiadiazin-2-on-3-yl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 10
- vi) die in WO 9719077 beschriebenen Verbindungen
- a) 3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 15
- b) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- c) 3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- 20
- d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-ethoxy-indol-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(4-methoxybenzyl)-5-propoxy-indol-2-carbonsäure;
- f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-5,6-dimethoxy-indol-2-carbonsäure;
- 25
- vii) die in WO 9730982 beschriebenen Verbindungen
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 30
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 35
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-benzyl-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-oxo-2-butensäure;

5

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-oxo-2-butensäure;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonyl-benzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;

30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

35 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxy-benzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxy-benzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

5 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxy-benzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;

10

viii) die in WO 9730996 beschriebenen Verbindungen

a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

15

b) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-acetyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

20

c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-N-(6-cyan-1,3-benzodioxol-5-yl)-thiophen-2-carbonsäureamid;

d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-aminosulfonyl)-2-(6-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl-methylcarbonyl)-thiophen;

25

ix) die in DE 19609597 beschriebenen Verbindungen

a) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-isopropylamino-1-naphthalinsulfonamid;

30

b) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-propylamino-1-naphthalinsulfonamid;

c) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-methylamino-1-naphthalinsulfonamid;

35

d) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-ethylamino-1-naphthalinsulfonamid;

- e) N-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-5-N'-butylamino-1-naphthalinsulfonamid;
- 5 x) die in DE 19612101 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- b) 4-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-cyclopropyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- 10 c) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- d) 4-(2-Phenyl-4-methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- 15 e) 4-(2-Carboxy-4-methoxy-7-benzofuranyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- f) 4-(4-Methoxyphenyl)-1,6-dihydro-1-(5-benzothiadiazolyl)-2-methyl-6-oxopyrimidin-5-carbonsäure;
- 20 xi) die in WO 9827091 beschriebenen Verbindungen
- a) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-benzyl-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- b) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 25 c) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-chlor-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- d) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 30 e) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2,4-dimethoxy-benzyl)-3-butyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- f) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 35 g) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-(2-thienyl)-1H-pyrazol-5-carbonsäure;

- h) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-methoxy-benzyl)-3-cyclohexyl-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- i) 4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(2-carboxymethoxy-4-methoxy-benzyl)-3-propoxy-1H-pyrazol-5-carbonsäure;
- 5
- xii) die in WO 9827077 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 10 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(5-methoxy-thien-2-ylmethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(furan-2-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-5H-furan-2-on;
- 20 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(thien-3-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 xiii) die in WO 9841515 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-essigsäure;
- 30 c) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-essigsäure;
- d) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxycarbonylbenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;
- 35 e) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-carboxybenzyl)-N-(4-isopropylphenylsulfonyl)-acetamid;



- 5
- f) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxybenzyl)-  
essigsäure;
- g) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(4-  
methoxyphenyl)-4-oxo-2-butansäure;
- xiv) die in WO 9841521 beschriebenen Verbindungen
- 10 a) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-bern-  
steinsäure;
- b) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure;
- c) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäure-N,N-dibutyl-  
monoamid;
- d) 2,3-Bis-(1,3-benzodioxol-5-yl)-maleinsäureanhydrid;
- 15 e) 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-3-phenyl-maleinsäureanhydrid;
- xv) die in WO 9842702 beschriebenen Verbindungen
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-  
(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-  
20 essigsäureethylester;
- [3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-  
(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-  
essigsäureethylester;
- 25 N-1-Naphthylethyl-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-  
trimethoxybenzyl)-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl]-  
carbaminsäureester;
- 2-[3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-  
5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on-5-yl-oxycarbonylamino]-3-  
30 methyl-buttersäureethylester;
- 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-  
4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-benzyl-5-hydroxy-5-(3-fluor-  
4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-[(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-methyl]-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methylthiobenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2-methylpropyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-tert.-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-trifluormethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-pentyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-phenoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4,5-dimethoxy-3-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-methyl-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,5-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxy-5-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-benzyloxy-2-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-triethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-difluormethoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(2,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-isopropoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-propoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-propoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-6-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 25 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-hexyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-methoxy-5-butoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(2-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-isopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-dimethoxy-5-benzyloxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-fluor-2-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-5-ethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

10 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-methoxycarbonylbenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4-diisopropoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

15 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-benzyloxyphenyl)-5H-furan-2-on;

3-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-methyl-5-yl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

20 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3,5-dimethoxy-4-isobutoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

4-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

25 sowie die offenkettigen Tautomeren;

xvi) die in WO 9842709 beschriebenen Verbindungen

30 a) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

b) 3-(2-Methoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

35 c) 3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;

- 5 d) 3-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 10 f) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- g) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-methyl-3,8-dihydro-3,8-diaza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 15 h) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-oxa-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- i) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-ylmethyl)-1-(3-carboxymethoxy-4-methoxyphenyl)-8-thia-3-aza-cyclopenta[a]inden-2-carbonsäure;
- 20 xvii) die in WO 9905132 beschriebenen Verbindungen
- a) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- 25 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-butensäure;
- c) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 30 d) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;
- 35 e) 3-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-4-(3-cyclopentyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

- f) 3-(7-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-4-(4-cyclopentyloxy-3,5-dimethoxybenzyl)-5-hydroxy-5-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-5H-furan-2-on;

5 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

10 3. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten ausgewählt aus der Gruppe

- a) 5-Dimethylamino-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-naphthalin-sulfonamid;  
15 b) 2-(2,1,3-Benzothiadiazol-5-yl)-3-(3-fluor-4-methoxybenzoyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-but-2-ensäure;

20 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung des Wachstums neoplastischer Zellen.

25 4. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

30 5. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung präcancerogener Schädigungen.

35 6. Verwendung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, wie in Anspruch 1, 2 oder 3 definiert,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulierung von Apoptose in menschlichen Zellen.

- 5        7.    Verwendung nach Anspruch 4, wobei die Krebserkrankungen  
         ausgewählt sind aus der Gruppe  
         Prostatakrebs, Ovarialkarzinom, Darmkrebs, Zervixkarzinoma,  
         Melanoma, Pankreaskrebs.

10

15

20

25

30

35



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**